



PCT/CH 2004 / 000405

#2

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

REC'D 05 JUL 2004	
WIPO	PCT

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 28. Juni 2004

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

H. Jenni
Heinz Jenni

BEST AVAILABLE COPY

Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 01162/03 (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:
Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakten.

Patentbewerber:
Max Zeller AG
Seeblickstrasse 4
8590 Romashorn

Vertreter:
Ritscher & Partner AG
Zollikerstrasse 19 / Postfach 372
8029 Zürich

Anmeldedatum: 01.07.2003

Voraussichtliche Klassen: A61K, A61P

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PFLANZENEXTRAKTEN

Die vorliegende Erfindung betrifft die Gewinnung von Extrakten aus Arzneimittelpflanzen und die gewonnenen Extrakte bzw. deren Verwendung als Heilmittel bzw. zur Heilmittelherstellung.

Die Herstellung von Extrakten aus unterschiedlichen Pflanzen und mit unterschiedlichen Extraktionsmitteln ist bekannt und beruht auf der Behandlung von Pflanzenmaterial mit einem Extraktionsmittel. Bei vielen bekannten Verfahren wird dabei zunächst ein sogenannter Roh- oder Fluidextrakt erhalten, der das Extraktionsmittel und die von diesem aus dem Pflanzenmaterial extrahierten Komponenten der Pflanze enthält. Der Fluidextrakt kann dann durch Entfernen des Extraktionsmittels zu einem sogenannten Spissumextrakt, d.h. einem festen oder flüssigen Material, konzentriert werden, der dann - gegebenenfalls mit den üblichen Zusatzstoffen - zur Gewinnung der gewünschten Verabreichungsform konfektioniert wird.

Allgemein kann die Bezeichnung "Extrakt" ohne eine weitere Spezifikation hier und im Folgenden sowohl flüssige wie halbfeste oder feste Produkte bezeichnen.

Bei den zur Erfindung führenden Untersuchungen wurde gefunden, dass es bei der Gewinnung des Spissumextraktes aus dem Fluidextrakt nach den üblichen Verfahren zu Veränderungen der anteiligen Zusammensetzung kommen kann.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein verbessertes Verfahren sowie verbesserte Extrakte und daraus hergestellte Arzneimittel zu bieten. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss nach den Ansprüchen 1 - 10 gelöst.

Insbesondere wurde gefunden, dass sich die eben erwähnte Veränderung wesentlich vermindern oder sogar ausschalten lässt, wenn das Konzentrieren des Fluidextraktes in Gegenwart eines sogenannten Lösungsvermittlers erfolgt, dessen Beschaffenheit weiter unten genauer erläutert wird.

Der Lösungsvermittler kann bereits während der Gewinnung des Fluidextraktes anwesend sein und z.B. bereits dem Extraktionsmittel zugesetzt werden. Vorzugsweise wird der Lösungsvermittler jedoch erst dem Fluidextrakt zugesetzt, bevor dieser zum Spissumextrakt konzentriert wird. Die Konzentration kann in einer oder mehreren Stufen und unter unterschiedlichen Temperatur- und/oder Druckbedingungen erfolgen, sofern dabei keine signifikante Veränderung der Wirkstoffanteile verursacht wird.

Ein Beispiel für eine bevorzugte Anwendung des erfindungsgemässen Verfahrens ist die Herstellung eines phytopharmakologisch wirksamen Extrakts aus *Cimicifuga racemosa*, der sich in seiner Zusammensetzung von bekannten Extrakten unterscheidet.

Bei den in dieser Pflanze (die auch als "black cohosh", "Traubensilberkerze" oder "amerikanisches Wanzenkraut" bekannt ist) vorkommenden Wirkstoffen handelt es sich um Triterpen-Glykoside vom Cycloartan-Typ, von denen mindestens 20 bekannt sind. Hauptinhaltsstoffe sind Actein, 23-Epi-26-deoxyactein, 27-Deoxyactin und Cimicracemosid A. Actein ist ein Xylosid von Acetylacteol mit einer 16,23:23,26:24,25-Trieoxy-Seitenkette. 27-Deoxyactin wird als Standard benutzt für die quantitative Bestimmung der aufgeführten Verbindungen. Eine weitere festgestellte Wirkstoffgruppe sind die aromatischen Säuren mit Ferulasäure, Hesperatinsäure und Acylkaffeesäure. Ferner wurden aus wässrigen ethanolischen Extrakten von *Cimicifuga racemosa* folgende Hydroxidzimtsäureester isoliert: Fukinolsäure und die Cimicifugasäuren A, B, E und F. Auch über das Vorkommen der Flavonoide Biochanin A, Formononetin und Kaempferol wurde berichtet. Weitere Inhaltsstoffe sind Tannine, Harze und Fettsäuren (Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure und Palmitinsäure).

Bei dieser Vielzahl von Komponenten ist es ohne weiteres verständlich, dass die Extraktionsbedingungen einen wesentlichen Einfluss auf die Zusammensetzung des gewonnenen Extraktes haben können und eine ungewollte Änderung der anteilmässigen Zusammensetzung unerwünscht ist.

Konventionelle Extrakte aus *Cimicifuga racemosa* aus unterschiedlichen Teilen der Pflanze sind als Mittel gegen Muskel- und Gelenkschmerzen, Neuralgien, rheumatische Arthritis, Menstruationsbeschwerden und Nachgeburtschmerzen bekannt.

In WO 99/47149 ist die Verwendung von Extrakten aus Irisgewächsen und aus *Cimicifuga racemosa* sowie von Tectorigenin als östrogenartigem, organspezifischem Arzneimittel zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen sowie klimakterischen Beschwerden beschrieben. Uterotrope Wirkungen wurden nicht beobachtet.

US 6,267,994 beschreibt die Verwendung eines Extrakts aus *Cimicifuga racemosa*, insbesondere zur Antitumor-Therapie bei Verwendung von Zusammensetzungen, die nicht die Toxizität hoher Dosen anti-östrogener Verbindungen aufweisen.

Ferner ist in WO 01/05415 eine pharmazeutische Zusammensetzung beschrieben, die Substanzen des *Cimicifuga-racemosa*-Extrakts oder Derivate davon mit östrogen-ähnlichem Effekt enthält.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass sich der erfindungsgemäss gewonnene *Cimicifuga*-Extrakt (interne Bezeichnung Ze 450) von konventionellen Extrakten erkennbar unterscheidet und nicht nur östrogen-vermittelnde sondern auch progesteron-ähnliche Effekte zeigt. Ein solcher Extrakt eignet sich daher als Alternative zur postmenopausalen Hormonersatztherapie mit Progesteron und Östrogen, d.h. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

Als Extraktionsmittel kommen allgemein die für das erfindungsgemässe Verfahren die in der Phytochemie üblichen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische in Frage, sofern der erfindungsgemäss verwendete Lösungsvermittler darin löslich ist.

Zur Extraktion von *Cimicifuga racemosa* aus Wurzelmaterial oder anderen Pflanzenteilen wird vorzugsweise ein niederalkanolisches oder wässrig/niederalkanolisches Extraktionsmittel verwendet. Niederalkanole sind solche mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen. Geeignet sind auch Mischungen aus ein oder mehreren Niederalkanolen miteinander und mit Wasser. Für viele Zwecke ist ein wässriges Niederalkanol, wie Ethanol, z.B. in einer Mischung mit Wasser, geeignet, die vorzugsweise etwa 40 bis etwa 80 Volumteile Ethanol und etwa 60 bis etwa 20 Volumteile Wasser enthält.

Die Qualifikation "etwa" soll eine Abweichung von $\pm 30\%$, vorzugsweise $\pm 10\%$ vom angegebenen Zahlenwert umfassen.

Als Lösungsvermittler sind makromolekulare Stoffe bzw. Polymere geeignet, die zur Verwendung in Arzneimitteln zulässig sowie physiologisch praktisch inert und im Extraktionsmittel sowie in Wasser löslich sind. Die Bezeichnung "löslich" bedeutet hier nicht notwendigerweise eine vollständige Löslichkeit sondern umfasst auch eine Teillöslichkeit, die sich regelmässig dadurch äussert, dass der Lösungsvermittler im Extraktionsmittel und in Wasser bei Temperaturen von etwa 0 - 100° C quellbar bzw. zur Bildung einer kolloidalen Lösung befähigt ist.

Die Molekularmasse eines solchen polymeren Lösungsvermittlers liegt allgemein im Bereich zwischen etwa 5'000 und etwa 1'300'000. Bevorzugte Lösungsvermittler für alkanolische bzw. wässrig-alkanolische Extraktionsmittel sind Polyvinylpyrrolidone, wie sie auch unter der Bezeichnung Povidon oder PVP bekannt und in einer zur Verwendung in Lebensmitteln und Pharmazeutika geeigneten Qualität erhältlich sind. Wie zahlreiche Untersuchungen gezeigt haben, wird PVP vom Menschen bei oraler Einnahme gut vertragen, nicht verdaut und schnell ausgeschieden. Der grösste Teil ist bereits nach 11 Std. ausgeschieden, so dass keine PVP-Anreicherung stattfindet.

Grundsätzlich sind bei Verwendung der bevorzugten polaren und insbesondere Wasser enthaltenden Extraktionsmittel jedoch auch andere wasserlösliche Polymere natürlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Ursprungs als Lösungsvermittler geeignet, wie z.B. Polyvinylalkohole, wasserlösliche oder in Wasser quellbare Cellulosederivate und dergleichen, sofern sie physiologisch inert sind, d.h. keine signifikanten Wirkungen auf den menschlichen Organismus ausüben.

Durch Zusatz des Lösungsvermittlers, der wie PVP auch als Schutzkolloid eine Agglomeration mit nachfolgender Fällung von relativ schwerlöslichen Wirkstoffanteilen verhindern kann, wird der Gehalt an Wirksubstanzen aus dem Fluidextrakt während des nachfolgenden Konzentrationsprozesses praktisch verlustfrei in den Spissumextrakt überführt. Der Anteil an Lösungsvermittler liegt in einem Bereich von etwa 5 bis etwa 50 Gew.-%, vorzugsweise etwa 15 bis etwa 35 Gew.-%, bezogen auf den erhaltenen Spissumextrakt.

Bei einem bevorzugten Verfahren wird die Extraktion mit einem etwa Ethanol-Wasser-Gemisch durchgeführt, das etwa 50 - 60 Vol.-% Ethanol und etwa 50 - 40 Vol.-% Wasser enthält. Vorzugsweise wird der Lösungsvermittler dem Fluidextrakt und nicht bereits dem Extraktionsmittel zugefügt. Der durch Konzentrierung entstehende Spissumextrakt kann dann in an sich bekannter Weise, z.B. durch Sprühtrocknung, zum Trockenextrakt verarbeitet werden. Beim letzten Schritt der Konzentration, d.h. z.B. dem Sprühtrocknen, wirkt der Lösungsvermittler, wie insbesondere PVP, ausserdem als Sprühhilfsstoff. Der Lösungsvermittler soll allgemein bewirken, dass der Extrakt während des Konzentrationsprozesses homogen bleibt.

Ein erfindungsgemässes Arzneimittel enthält den neuen Extrakt in der Regel mindestens als überwiegenden Bestandteil und kann den neuen Extrakt als alleinigen

Wirkstoff enthalten. Die physiologische Wirkung des erfindungsgemässen Extraktes kann z.B. mittels Schlagfrequenzmessung am Oviduktepithel nachgewiesen werden.

Der fertige Extrakt kann zur erfindungsgemässen Herstellung von Arzneimitteln mit progesteron-ähnlicher Wirkung, insbesondere zur Behandlung von klimakterischen oder post-menopausalen Beschwerden, verwendet werden. Dazu kann der erfindungsgemäss erhaltene Extrakt in an sich bekannter Weise zu den üblichen Verabreichungsformen verarbeitet und in den für konventionelle Extrakte von *Cimicifuga racemosa* bekannten Dosierungen eingesetzt werden.

In der beiliegenden Zeichnung zeigt die einzige Figur das Schema einer Anlage zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens.

Die nachfolgenden, nicht beschränkenden Beispiele erläutern einige bevorzugte Ausführungsformen. Angaben in Prozenten oder Teilen beziehen sich auf das Gewicht, wenn nicht anders vermerkt.

Beispiel 1: Herstellung des Extraktes

Für die Herstellung von sprühgetrocknetem *Cimicifuga*-Extrakt werden folgende Verhältnisse an Ausgangsstoffen eingesetzt

Extraktion:

- | | |
|--|-------------|
| A) <i>Cimicifugae racemosae rhizoma</i> in Pulverform | 500 Teile |
| B) Mischung aus Ethanol (96 Vol%) | 1'330 Teile |
| und Wasser | 1'170 Teile |
| Lösungsvermittler (Zugabe zum Fluidextrakt vor der Konzentration) | |
| C) Povidone (Plasdone® KW 29-32) 33 Teile, bezogen auf 100 Teile Extrakt | |

Zunächst wird *Cimicifugae racemosae rhizoma* in einer Mühle pulverisiert und die so erhaltene Droge in Säcke abgefüllt. Zu analytischen Zwecken wird aus jedem Sack einer Charge eine Probe entnommen und mit den andern vermischt, um eine homogene und für die Charge repräsentative Mischung zu erhalten.

Ethanol und Wasser werden abgewogen und in ein Gefäss gegeben, das mit einem Rührwerk und einem Bodenauslassventil versehen ist. Nach dem Vormischen wird das Mahlgut abgewogen und dem als Extraktionsmittel verwendeten Alkanol-Wassergemisch unter Rühren beigelegt.



Mit der oben beschriebenen Anlage wird der *Cimicifuga*-Extrakt zunächst auf eine Konzentration von mindestens 9% Trockengehalt bzw. eine Dichte von 1,0 g/ml konzentriert und dann weiter eingengt. Das Endkonzentrat (Spissumextrakt) ist eine

klare dunkelbraune Flüssigkeit mit einem Feststoffgehalt von zwischen 18% und 26%.

Der Extrakt wird zur Sterilisierung über einen Wärmetauscher gepumpt und auf eine Temperatur von 120°C gebracht. Nach 60 Sek. bei dieser Temperatur wird der Extrakt rasch auf eine Temperatur unter 30°C abgekühlt und in einen doppelwandigen geschlossenen Behälter mit Rührwerk überführt.

In diesem Behälter wird der Extrakt unter Rühren auf eine Temperatur von ungefähr 30 bis 40°C erwärmt. Anschliessend wird er in den Tellerrandzerstäuber des vorgeheizten Sprühtrockners gepumpt. Die entstehenden Pulverpartikel werden abgetrennt und verlassen das Heissluftsystem durch eine Schleuse. Die Einlass-/Auslass-lufttemperatur wird so eingestellt, dass das Pulver auf eine Feuchtigkeit von weniger als 5% getrocknet wird.

Die Sprühtrocknung erfolgt je nach Anlage bei einer Zulufttemperatur von 100 – 240°C und einer Ablufttemperatur von 60-95°C.

Beispiel 2 (Eignung als Lösungsvermittler; Randeffect)

Es wurden verschiedene Stoffe auf ihre Eignung als Lösungsvermittler und ihre Wirkung als Schutzkolloid getestet. Dabei zeigte sich, dass Polyvinylpyrrolidon für die Extraktion von *Cimicifuga racemosa* und für den resultierenden Extrakt besonders günstigste Eigenschaften aufweist.

Der im Folgenden als Kriterium erwähnte "Randeffect" bezieht sich auf die einsetzende Ablagerung von Extraktanteilen am Gefässrand, welche während des Eindampfens durch Konzentrationsänderung der Extraktionsmittelanteile bzw. der zunehmenden Extraktkonzentration auftreten können. Da diese meist und besonders im Falle von *Cimicifuga* einen hohen Wirkstoffanteil enthalten, würden diese in einer technischen Eindampfanlage ohne Zusatz von Lösungsvermittler verloren gehen und die Extraktqualität nachteilig verändern.

Das Auftreten des Randeffectes wird hier als Mass für die Wirksamkeit des Lösungsvermittlers benutzt. Da ein guter Lösungsvermittler das Ausfällen verhindern soll, sind jene Substanzen vorzuziehen, bei denen der Randeffect möglichst spät eintritt, d.h. bei einer möglichst hohen Konzentration des Extraktes.

Da das Polyvinylpyrrolidon (PVP; Povidone) selbst bei hoher Konzentration von *Cimicifuga racemosa*-Extrakt nur sehr wenig Randeffect zeigt, stellt es den für



Bei Untersuchungen des in Beispiel 1 hergestellten Extraktes *in vitro* wurde eine Bindung an Estrogen- α und β -Rezeptoren sowie eine progesteron-ähnliche Wirkung festgestellt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakten durch Behandeln von Pflanzenmaterial mit einem Extraktionsmittel zur Gewinnung eines Fluidextraktes und Konzentrieren des Fluidextraktes durch mindestens teilweise Entfernung des Extraktionsmittels, dadurch gekennzeichnet, dass das Konzentrieren des Fluidextraktes zum Spissumextrakt in Gegenwart eines pharmakologisch zulässigen und physiologisch inerten Lösungsvermittlers erfolgt, um eine praktisch verlustfreie Wirkstoffextraktion zu erzielen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein polares Extraktionsmittel verwendet wird, vorzugsweise ein alkanolisches oder wässrig-alkanolisches Extraktionsmittel.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Lösungsvermittler ein im Extraktionsmittel lösliches bzw. kolloiddispers lösliches Polymer ist.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das im Extraktionsmittel lösliche Polymer eine Molekularmasse von mindestens etwa 1000 hat.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Lösungsvermittler Polyvinylpyrrolidon ist.
6. Pflanzenextrakt von *Cimicifuga racemosa*, dadurch gekennzeichnet, dass er nach dem Verfahren gemäss einem der Patentansprüche 1 – 5 hergestellt ist.
7. Verwendung eines Pflanzenextraktes nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das sowohl an Östrogen- als auch an Progesteron-Rezeptoren bindet und sich insbesondere zur Behandlung von klimakterischen oder post-menopausalen Beschwerden eignet.
8. Verwendung eines Pflanzenextraktes nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Ersatz oder als Ergänzung einer Hormon-Replacement-Therapie.

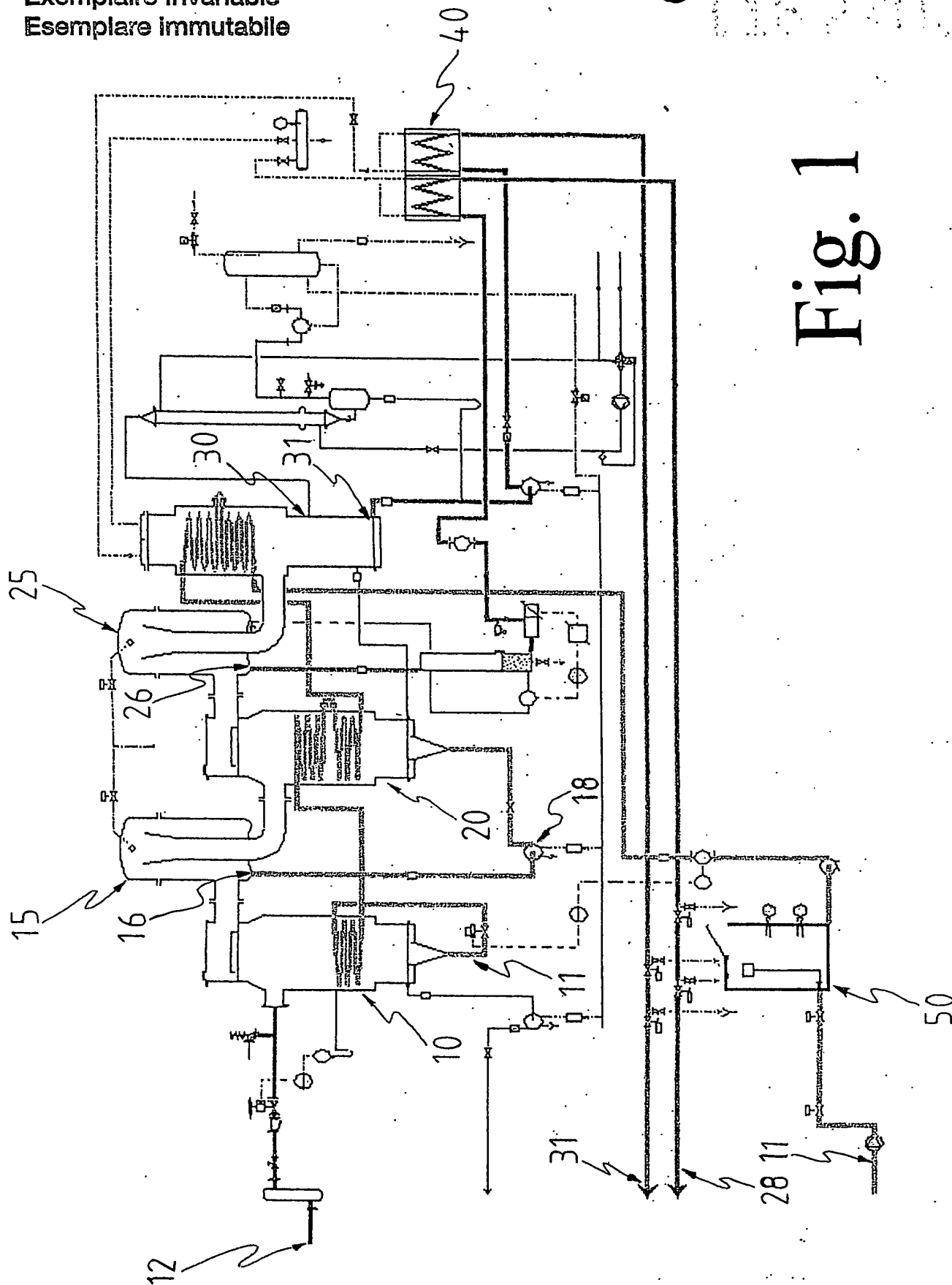
9. Extrakt von *Cimicifuga racemosa*, der in Gegenwart eines Lösungsvermittlers, insbesondere Polyvinylpyrrolidon, zur Verwendung als Arzneimittel hergestellt ist, das sowohl an Östrogen- als auch an Progesteron-Rezeptoren bindet und sich insbesondere zur Behandlung von klimakterischen oder post-menopausalen Beschwerden eignet.
10. Extrakt von *Cimicifuga racemosa*, der in Gegenwart eines Lösungsvermittlers, insbesondere Polyvinylpyrrolidon, zur Verwendung als Arzneimittel zum Ersatz oder als Ergänzung einer Hormon-Replacement-Therapie hergestellt ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Herstellung von Extrakten aus Heilmittelpflanzen, insbesondere *Cimicifuga racemosa* wird bei der Konzentration des Fluidextraktes ein pharmakologisch inerte Lösungsmittel, z.B. Polyvinylpyrrolidon, zugesetzt, um eine Veränderung der anteilmässigen Zusammensetzung des Extraktes zu vermeiden und eine praktisch verlustfreie Wirkstoffextraktion zu erzielen. Der Extrakt unterscheidet sich von bekannten Extrakten und wird für Arzneimittel zum Bewirken von östrogen-vermittelnden Effekten und/oder von progesteron-vermittelnden Effekten verwendet.

111

Fig. 1



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.